

潰瘍性大腸炎の基礎知識と最新の知見 に関して

小金井あおばクリニック

院長 中村暢和

日本内科学会認定医 日本消化器病学会専門医

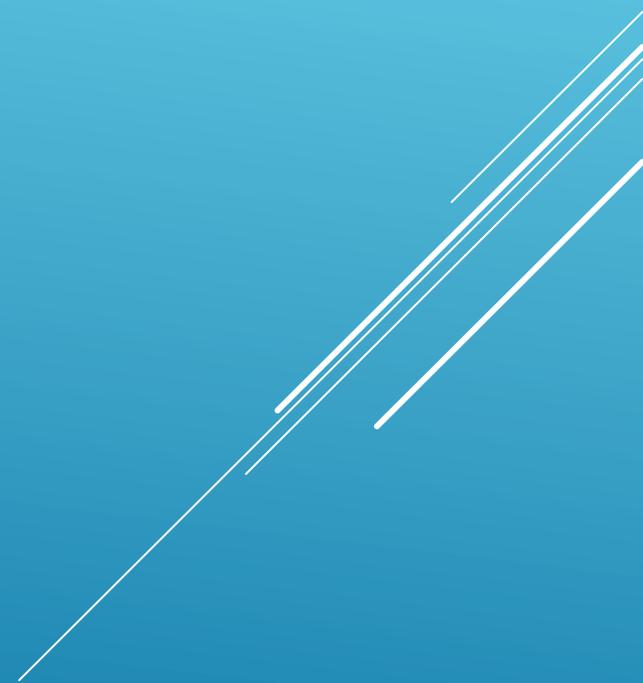
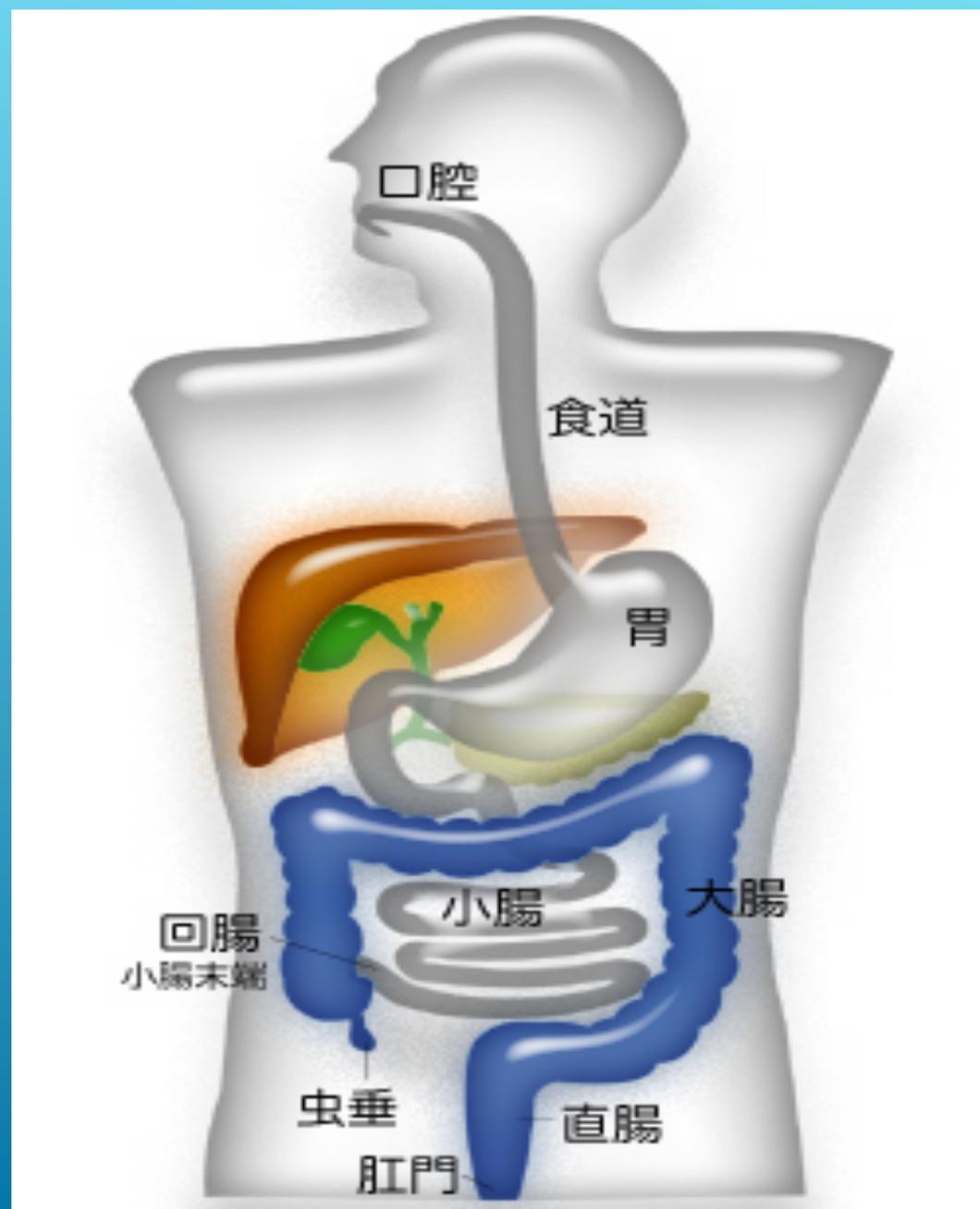
日本消化器内視鏡学会専門医

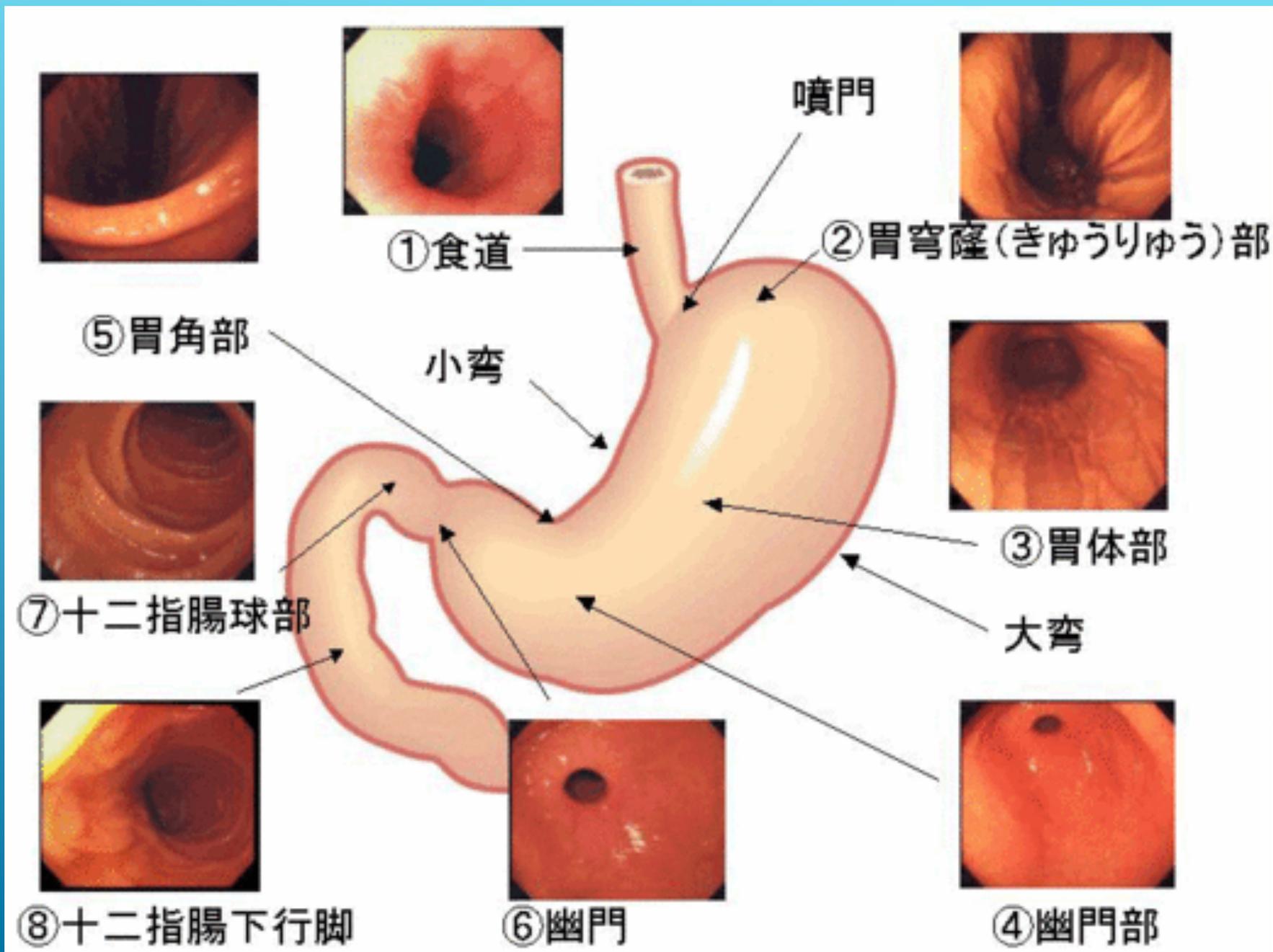
初めに

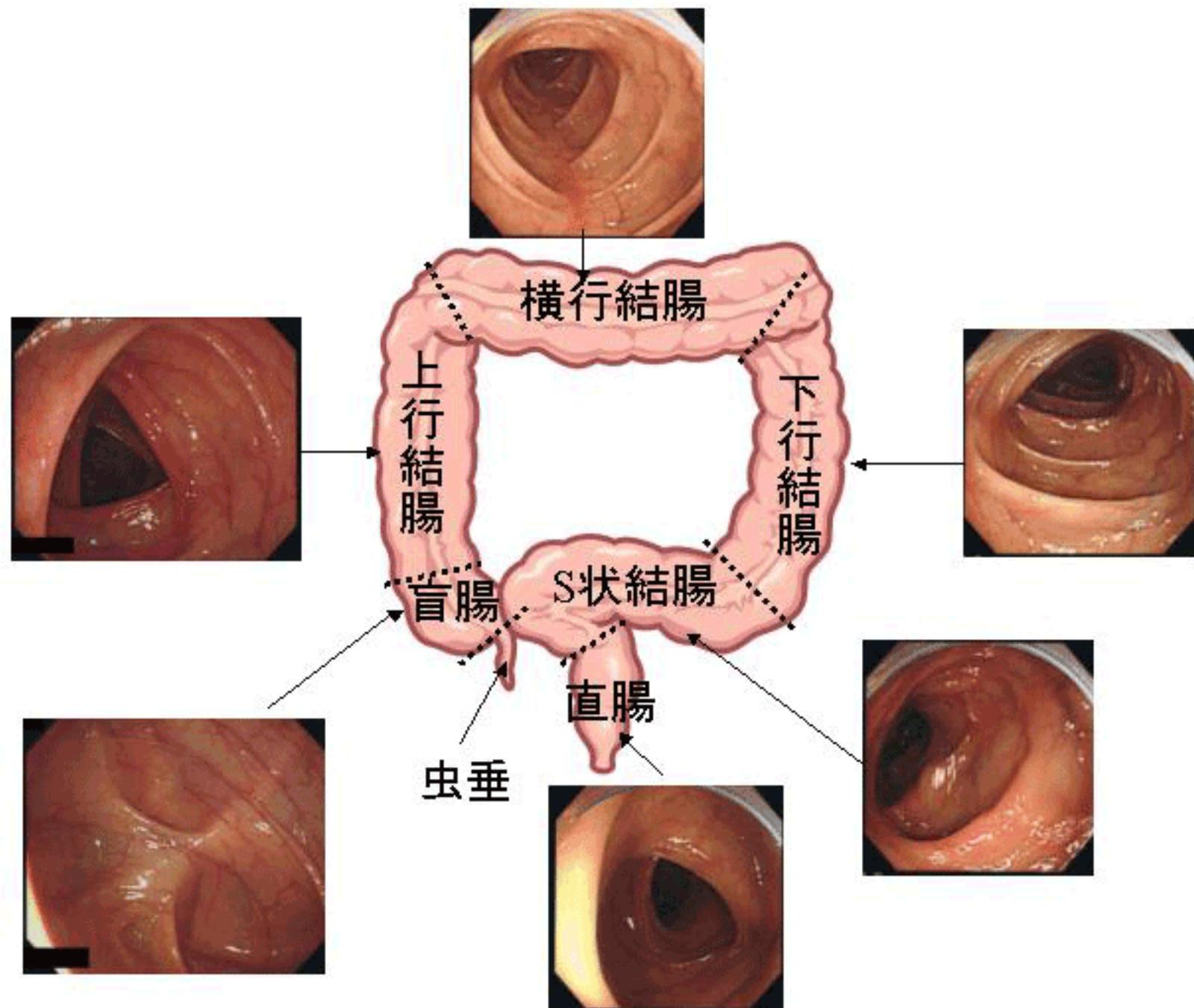
内視鏡検査と治療に心血を注いだ総合病院時代を含めると消化器疾患との闘いも20年程になりました。潰瘍性大腸炎は、原因が未だわかっておりませんが、適切な診断と加療を行うことにより正常な状態を永続的に維持することが可能であると考えております。当院では下部内視鏡検査および炎症性腸疾患の患者さんに対して積極的な受け入れ加療を行っております。

UCを理解する上で必要な知識

- ▶ 私たちはものを食べ、水分を補給することで生命を維持するために必要なエネルギーやからだをつくるために必要な原料を得ています。このように食物を体内に取り込み、消化、吸収し、最終的には不要物を排泄するまでの役割をになう器官が消化器です。消化器は、胃や腸はもちろん、食物を取り込む口（口腔）や栄養素を貯蔵・加工する肝臓なども消化器に含まれます。消化器のうち、食物や水分の通り道となる部分が消化管です。
- ▶ 消化管は口腔にはじまり、咽頭、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）大腸、肛門までを指し、全長は約6mです。食物はこの消化管を通り、消化・吸収され、やがて流動体の残りかす（不要物）が大腸で糞便となり、排泄されます。

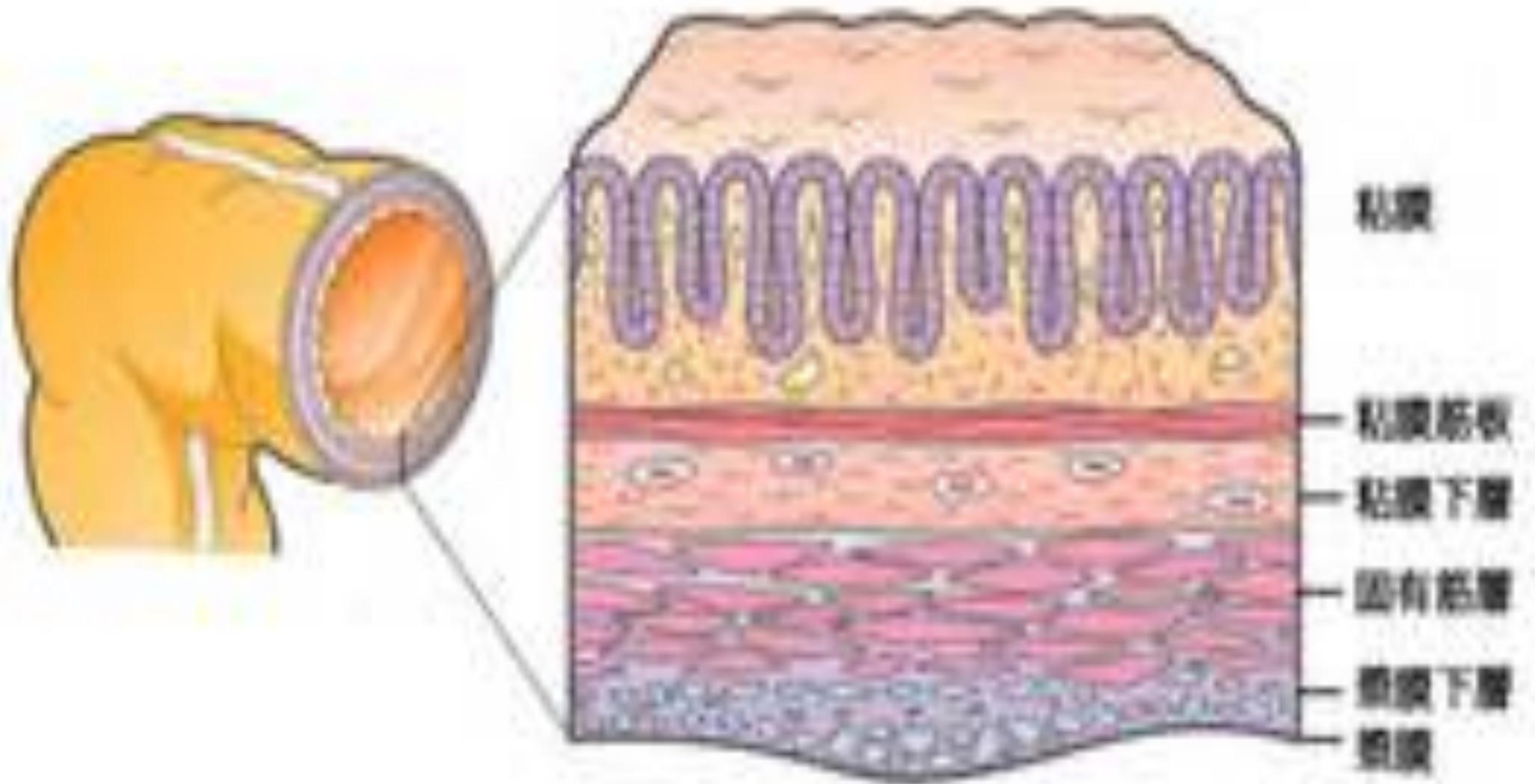






【消化管の働き】

- 1) 口：食物が口内で咀嚼される間に、唾液と混ざり、唾液アミラーゼにより、デンプンの消化が始まります。
- 2) 食道、胃、十二指腸：食物は食道を通過し胃に到達すると、一旦胃内に貯留し攪拌され、胃液中の消化酵素や胃酸によってタンパク質の消化が始まります。
- 3) 小腸：胃で攪拌された食物は十二指腸に流れ込み、そこで膵液や胆汁と混ざり、さらに各種酵素の消化作用を受けつつ、小腸内を移動していきます。この移動の間に各種栄養素が吸収されます。
- 4) 大腸：大腸では水と電解質が吸収され、消化吸収されなかったものや老廃物を肛門まで運搬します。

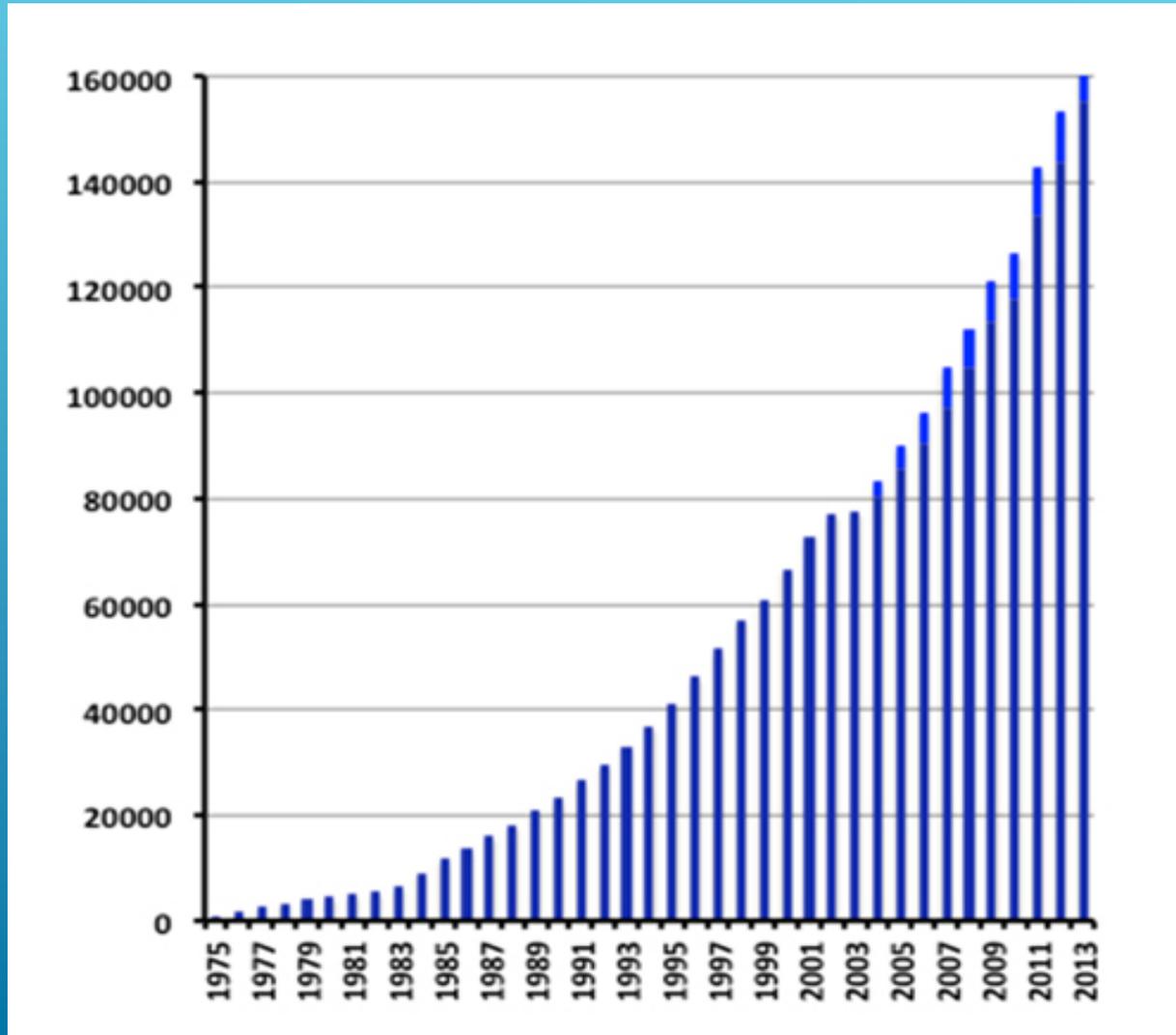


大腸粘膜の解剖

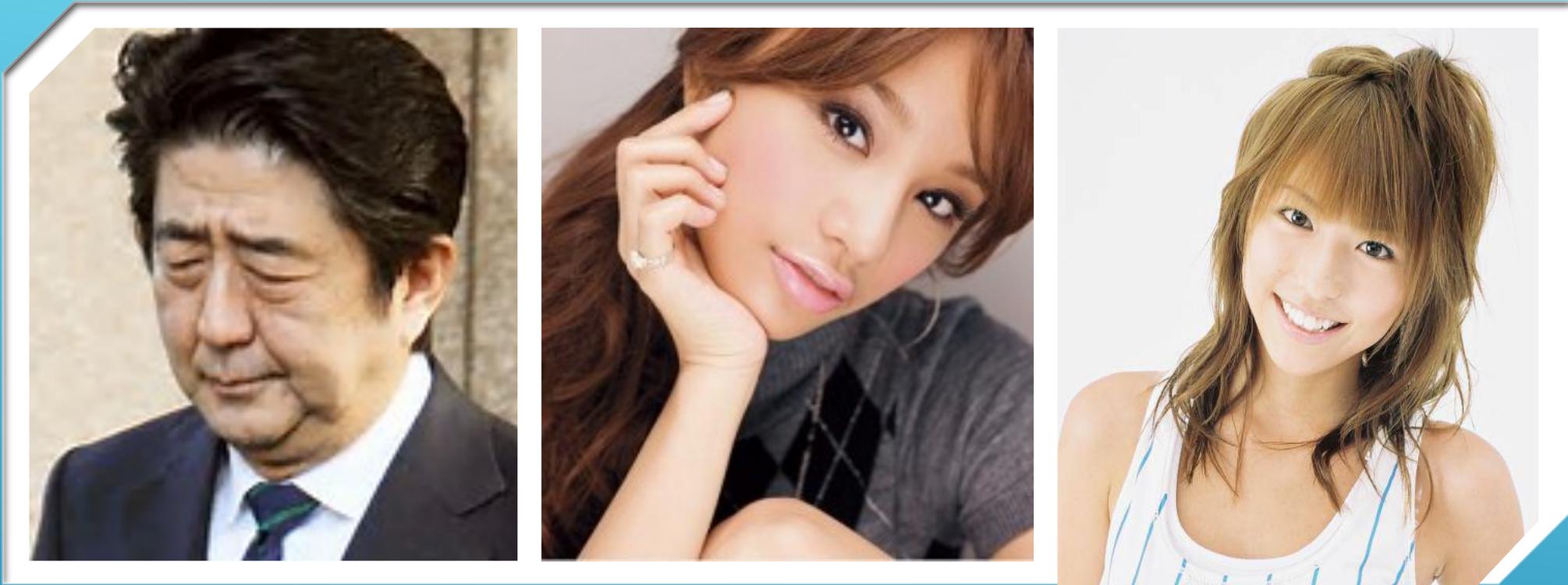
潰瘍性大腸炎（UC）とは？

- ▶潰瘍性大腸炎とは、大腸粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性腸疾患です。医科学国際組織委員（CIOMS)によると『主として粘膜と粘膜下層を侵す、大腸特に直腸の特発性 非特異炎症性疾患。30歳未満の若年成人に集中するが、小児や50歳以上の年代層にも認められる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。症状は通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり炎症が継続すると悪性化の傾向がある』と定義されております。

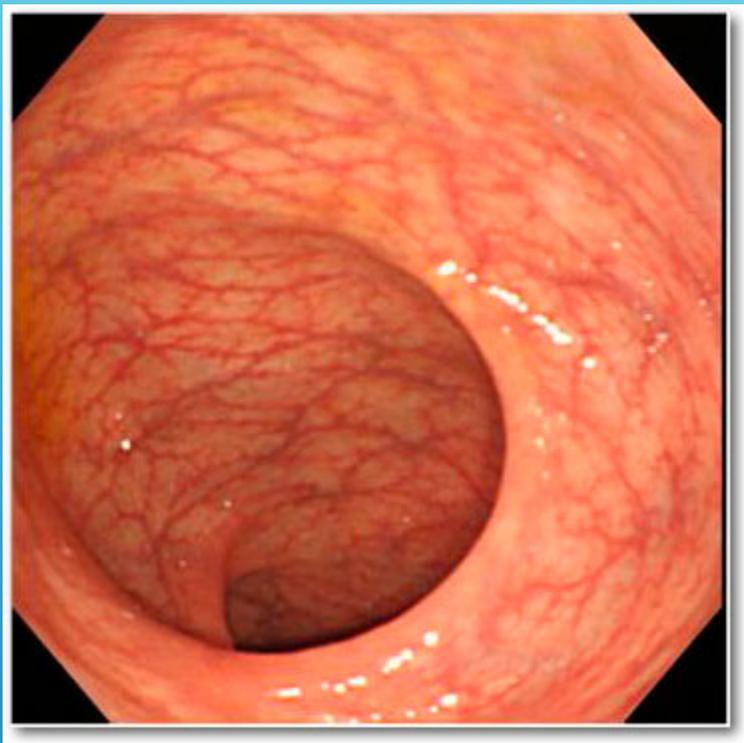
潰瘍性大腸炎の疫学的特徴



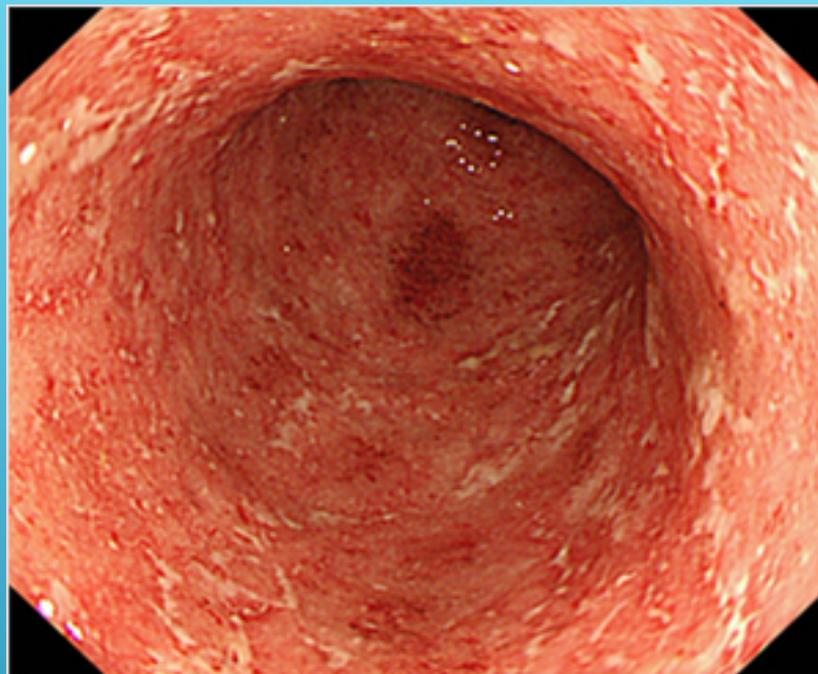
わが国の潰瘍性大腸炎の患者数は166,060人
（平成25年度末の医療受給者証および登録者
証交付件数の合計）、人口10万人あたり100
人程度です。その他の難病指定を受けている
疾患と比較して多いといえます。



潰瘍性大腸炎の有名人

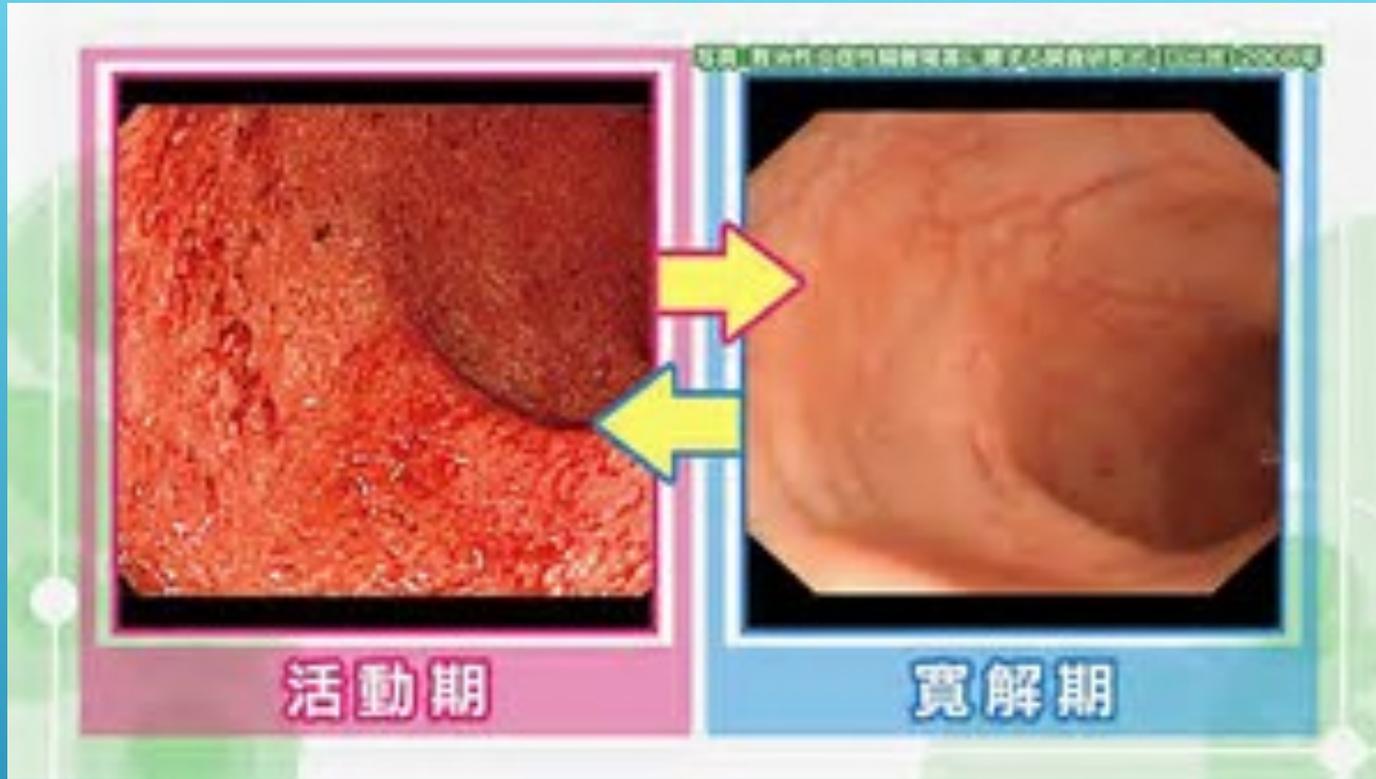


正常な大腸粘膜



潰瘍性大腸炎

UCの粘膜



潰瘍性大腸炎の内視鏡的肉眼所見

潰瘍性大腸炎の症状

- ▶ 主症状としては血便、粘血便、下痢あるいは血性下痢を呈することが多い。実際には病変範囲と重症度によって個人差が大きいとされる。軽症例では血便を伴わないが、重症化すれば、水様性下痢と出血が混じり、滲出液と粘液に血液が混じった状態となる。その他の症状としては腹痛、発熱、食欲不振、体重減少、貧血などが加わることも多い。さらに関節炎、虹彩炎、睪炎、皮膚症状（結節性紅斑、壊疽性膿皮症など）などの腸管外の全身の合併症を伴うこともある。

活動期の主な症状

• 食欲不振



• 腹部不快感
• 腹痛



• 下痢
• 粘血便



• 発熱



• 疲れやすい
• 倦怠感



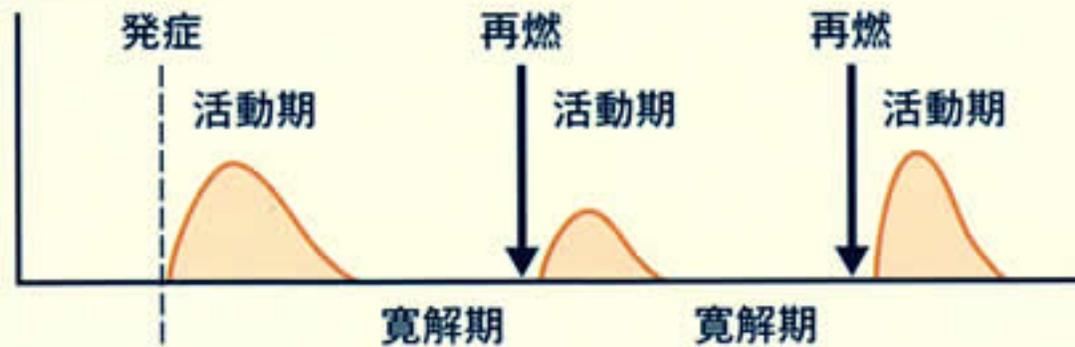
• 貧血



• 体重減少



活動期と寛解期



腸管外に起こりうる合併症

皮膚粘膜合併症

口内炎
結節性紅斑
壊疽性膿皮症
多形浸潤性紅斑
紫斑病

眼合併症

虹彩炎
結膜炎
ブドウ膜炎
角膜潰瘍
緑内障

泌尿生殖器系合併症

尿路結石
腎炎
ネフローゼ

肝胆道系合併症

脂肪肝
胆石症
原発性硬化性胆管炎
膵炎
高アマラーゼ血症

筋肉骨格系合併症

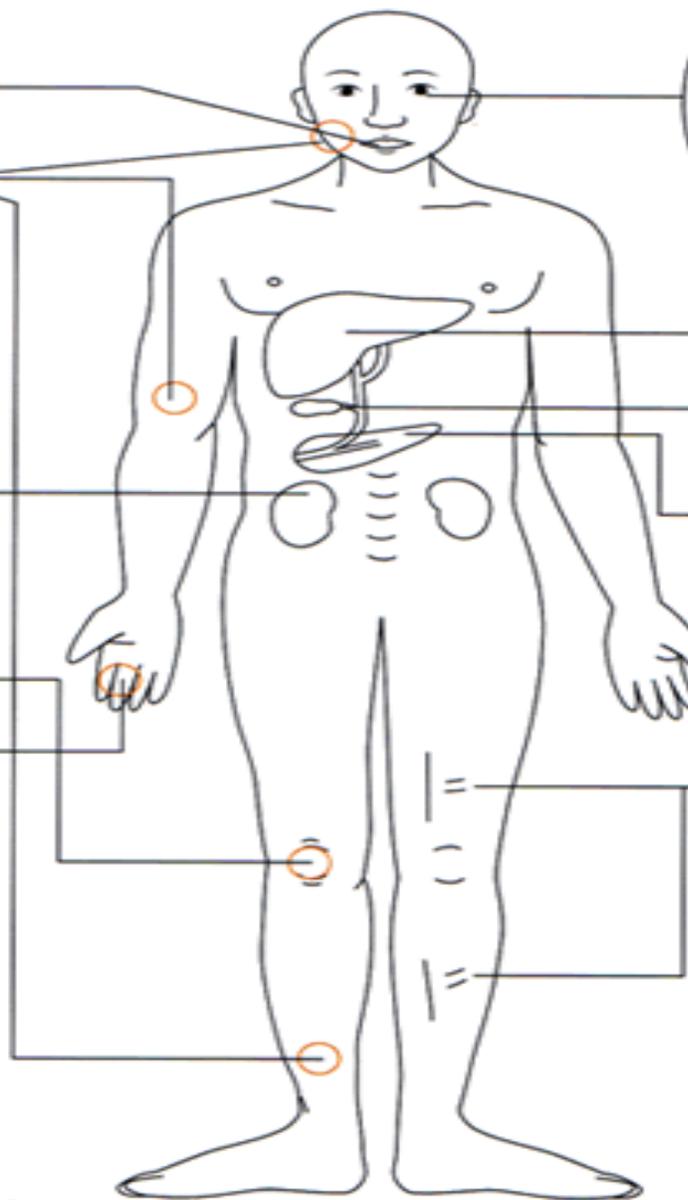
関節炎
関節痛
慢性関節リウマチ
バチ状指

血管系合併症

大動脈炎症候群
血栓性静脈炎
バージャー病
動脈血栓

その他

鉄欠乏症貧血
慢性気管支炎
発育障害
甲状腺機能亢進症
全身性エリテマトーデス



潰瘍性大腸炎の診断

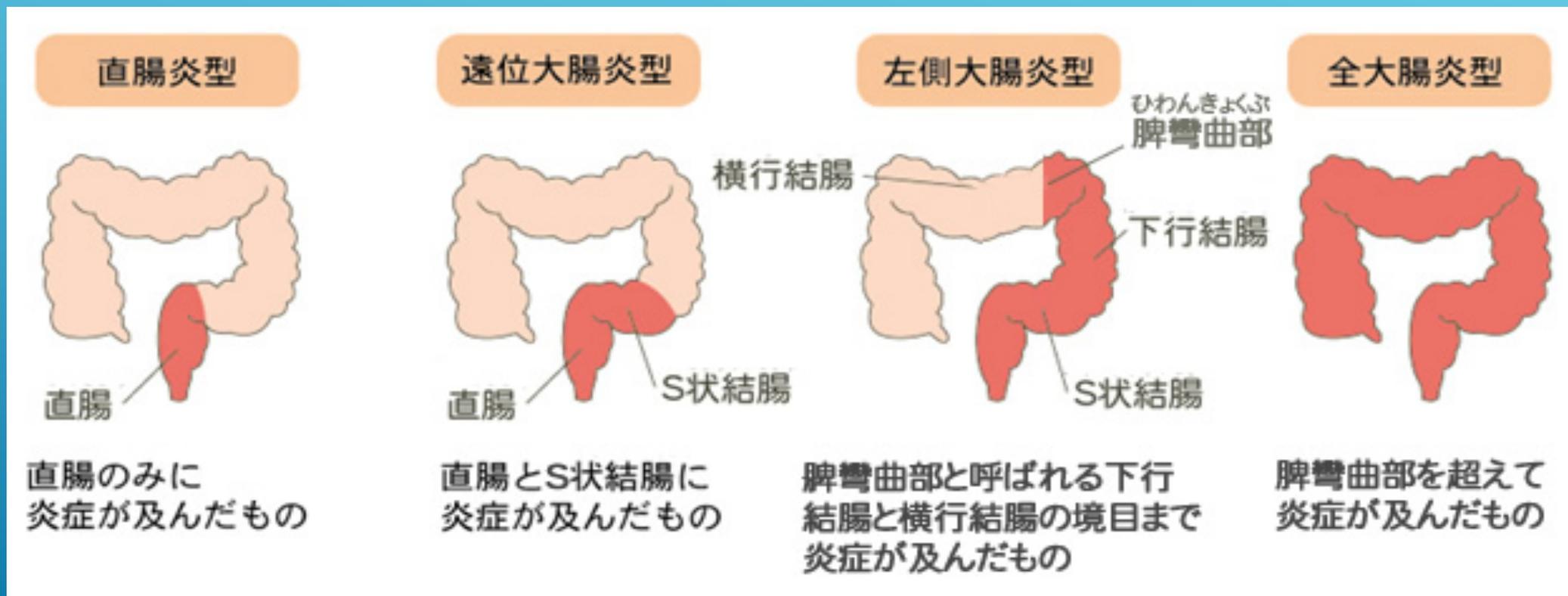
- ▶ 「Definite」を対象とする。

次のa) の他、b) のうちの1項目及びc) を満たし、下記の疾患が除外できれば、Definiteとなる。

- a) 臨床症状：持続性又は反復性の粘血・血便あるいはその既往がある。
- b) ①内視鏡検査： i) 粘膜はびまん性に侵され、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、 ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。
- ②注腸X線検査： i) 粗ぞう又は細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、 ii) 多発性のびらん、潰瘍、 iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。
- c) 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分あるいは施行できなくとも、切除手術または剖検により、肉眼的及び組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、Definiteとする。
除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

潰瘍性大腸炎の分類①炎症の拡がりによる分類



潰瘍性大腸炎の分類②病期の分類

- ▶ ①活動期
- ▶ ②寛解期

潰瘍性大腸炎の分類③重症度による分類

	重症	中等症	軽症
①排便回数	6回以上		4回以下
②顕血便	(+++)		(+) ~ (-)
③発熱	37.5℃以上	重症と軽症の中間	37.5℃以上の発熱がない
④頻脈	90/分以上		90/分以上の頻脈なし
⑤貧血	Hb10g/dL以下		Hb10g/dL以下の貧血なし
⑥赤沈	30mm/h以上		正常

▶ 顕血便の判定

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++) 大部分が血液

重症度

軽 症： 上記の6項目を全て満たすもの

中等症： 上記の軽症、重症の中間にあたるもの

重 症： ①及び②の他に、全身症状である③又は④のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目を満たすもの

劇 症： 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものをいう。発症の経過により急性電撃型と再燃劇症型に分けられる。

劇症の診断基準は

(1)重症基準を満たしている。

(2)15回/日以上血性下痢が続いている。

(3)38.5℃以上の持続する高熱である。

(4)10,000/mm³以上の白血球増多がある。

(5)強い腹痛がある。

- ▶ 最近では海外の活動指数を用いた評価が頻用されている。代表的なものとして
 - ① MayoScore (一般的に軽症～中等症で用いられる。内視鏡所見も含んだ指標であり、臨床寛解の定義は総得点で2点以下かつ単一項目で2点にならない場合であるとしている。粘膜治癒の定義はスコアが0か1の場合である。)

Parameters	Subscore, 0–3
Stool frequency	0 = Normal number of stools for this patient
	1 = 1–2 stools more than normal
	2 = 3–4 stools more than normal
	3 = 5 or more stools more than normal
Rectal bleeding	0 = No blood seen
	1 = Streaks of blood with stool less than one-half of the time
	2 = Obvious blood with stool most of the time
	3 = Blood alone passes
Findings on endoscopy	0 = Normal or inactive disease
	1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, and mild friability)
	2 = Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, and erosions)
	3 = Severe disease (spontaneous bleeding and ulcerations)
Physician's global assessment	0 = Normal
	1 = Mild disease
	2 = Moderate disease
	3 = Severe disease

潰瘍性大腸炎の分類④臨床経過による分類

- ▶ ①再燃寛解型：再燃と寛解を繰り返す
- ▶ ②慢性持続型：初回発作から6か月以上の活動期が継続する慢性持続型
- ▶ ③急性激症型：激的な症状で発症する
- ▶ ④初回発作型：病歴上1回のみでの発作の場合

潰瘍性大腸炎の治療

- ▶ 治療の原則として、軽症及び中等症例では5-ASA製剤を、無効例や重症例で副腎皮質ステロイド薬にて寛解導入を行う。寛解維持には5-ASA製剤、また、ステロイド薬を投与した場合には免疫抑制薬の使用も考慮する。免疫抑制薬はステロイド依存例で使用され、ステロイド薬無効例ではシクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）あるいは血球成分除去療法が行われる。重症例や、ある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、重症例では入院の上、脱水、電解質異常（特に低カリウム血症）、貧血、栄養障害などへの対策が必要である。激症例は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。内科的治療に反応せず改善がみられない、あるいは症状の増悪がみられる場合には手術適応を検討する。近年、手術術式の進歩により肛門機能を温存できるようになり、術後のQOLも向上している。

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		・プレドニゾン点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※改善しなければステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善しなければ手術
	炎症型 直腸	経口剤:5-ASA製剤 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※安易なステロイド全身投与は避ける		
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
	免疫調節薬:・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・ インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 を考慮してもよい		中等症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・ シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**	

*現在保険適用には含まれていない、**インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合
 5-ASA経口剤(ペンタサ錠[®]、アサコール錠[®]、サラゾピリン錠[®]) 5-ASA注腸剤(ペンタサ注腸[®]) 5-ASA坐剤(ペンタサ坐剤[®]、サラゾピリン坐剤[®])
 ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸[®]、ステロネマ注腸[®]) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤[®])

注(治療原則)内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。
 薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

5 ASA製剤

- ▶ 現在、軽症～中等症の方の多くは5ASA製剤の投与のみでの症状コントロールが可能となっている。日常的に問題となることとしては、患者層が多忙である方が主であるため、服薬のアドヒアランスの低下（特に坐薬）であり、しばしば5ASAアレルギーを認めることと考えられる。現在、最新薬であるリアルダは1日1回投与であることからアドヒアランス向上につながると考えられるが、剤型の縮小化が望まれる。直腸病変いたして他の5ASA製剤よりも血便の減少や下痢症状の減少が認められて有意な効果が得られると考えられる。長期処方解禁に伴い8～12週投与となると考えている。



アサコール



リアルダ

カルプロテクチン

- ▶ 現在、潰瘍性大腸炎の方の炎症の状態を診るデバイスとしてカルプロテクチンを積極的に行っている。下部内視鏡検査が最も有用な珍談ツールであることは疑いようがないが、簡便な検査ではないため、これらの検査を行い総合的に症例の病態把握を行っている。主に、潰瘍性大腸炎とすでに診断されており、状態が不良の時に用いる。安定期との比較を行い現状把握するようにしている。便潜血検査と同様に簡便に行うことができるのが利点だが、非特異的な炎症も含まれるところ、特異度が低いところが問題か。

潰瘍性大腸炎の予後

- ▶ 一般に発症時の重症度が重いほど、罹患範囲は広いほど手術率、死亡率が高くなるが、近年の報告では生存率は健常成人と比べて差がないとする報告もみられる。手術理由は発症5年以内では激症例や重症例の内科治療無効例が多く、5年以降は慢性持続型などの難治例が対象となりやすい。

長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。全大腸炎型の長期経過例に対しては癌合併のサーベイランスが重要となる。近年、症例対照研究で5-ASA製剤の継続投与が大腸癌のリスクを減少させるとともに、経過中の定期的な受診や下部内視鏡検査も大腸癌抑制の要因と報告されている